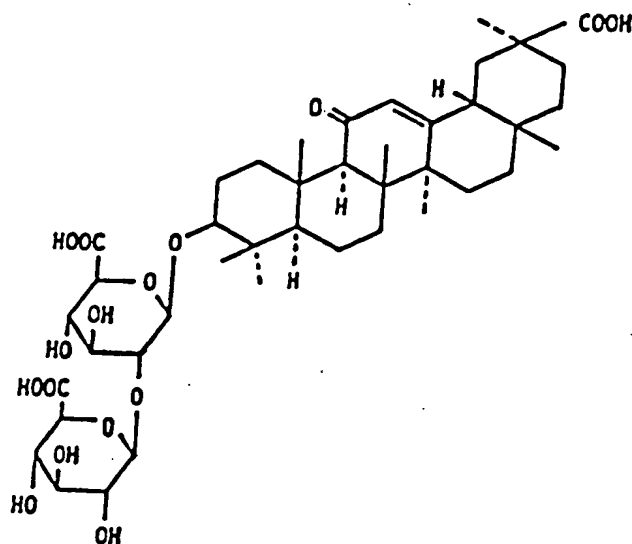


Translation of Japanese Patent Unexamined
Publication No. 2 - 42027

Patent Application No. 63 - 193649
Date of Patent Application 2th August, 1988
Publication No. 2 - 42027
Publication date 13th February, 1990

CLAIM 1:

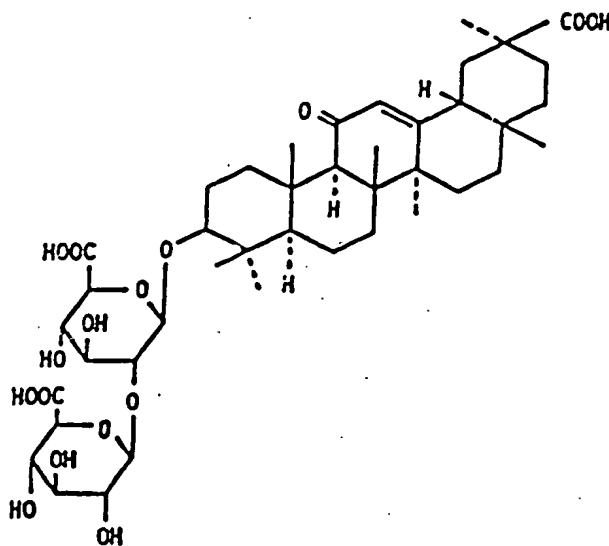
A transmucosal absorption promotor for slightly absorptive
substance comprising glycyrrhizinic acid of the formula



or pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient.

CLAIM 2:

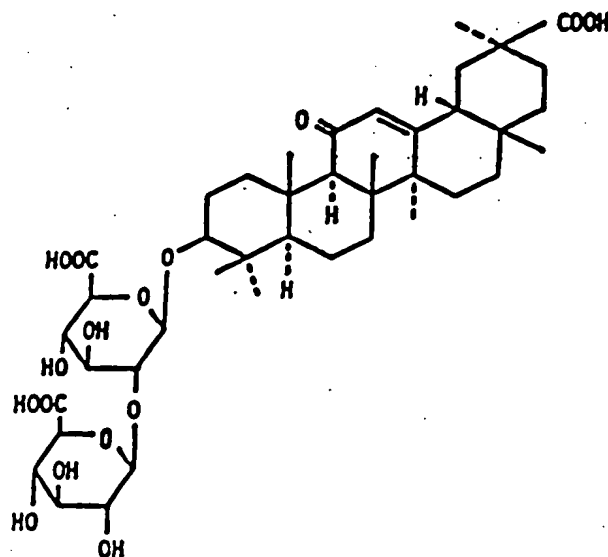
A transmucosal absorption promotor for peptide hormone comprising glycyrrhizinic acid of the formula



or pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient.

CLAIM 3:

An agent for intranasal administration comprising adding glycyrrhizinic acid of the formula



or pharmaceutically acceptable salt thereof to a slightly soluble substance.

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平2-42027

⑬ Int. Cl.⁹

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成2年(1990)2月13日

A 61 K 47/26

F

7417-4C

9/08

U

7417-4C

// A 61 K 37/24

8615-4C

審査請求 未請求 請求項の数 4 (全5頁)

⑮ 発明の名称 経粘膜吸収促進剤及びこれを用いた経鼻投与剤

⑯ 特 願 昭63-193649

⑰ 出 願 昭63(1988)8月2日

⑱ 発 明 者 中 野 真 汎 熊本県熊本市京町1丁目14-8 A-106

⑲ 発 明 者 三 嶋 基 弘 熊本県熊本市水源1丁目8番10号

⑳ 出 願 人 合資会社ミノファージェ 東京都新宿区四谷3丁目2番地7
ン製薬本舗

㉑ 代 理 人 弁理士 永田 秀男

明 細 書

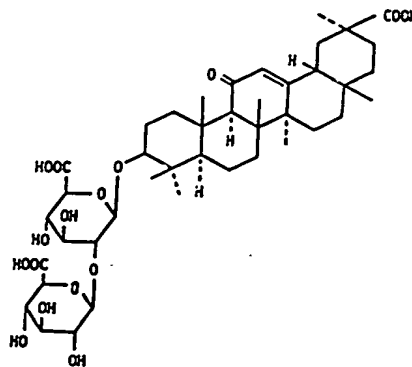
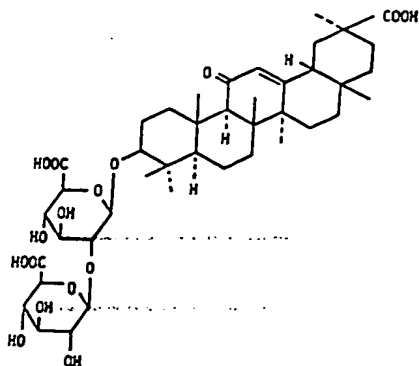
(2) 式 :

1. 発明の名称

経粘膜吸収促進剤及びこれを用いた経鼻投与剤

2. 特許請求の範囲

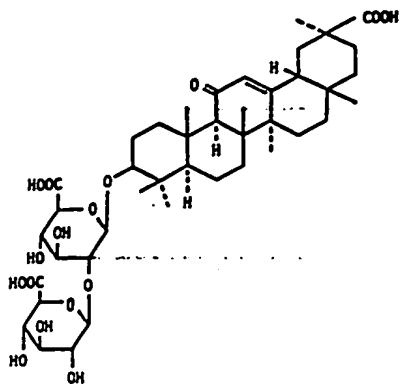
(1) 式 :



で示されるグリテルリチン、及びその医薬上許容される塩を有効成分とする経粘膜吸収促進剤。

で示されるグリテルリチン、及びその医薬上許容される塩を有効成分とするペプチドホルモンの経粘膜吸収促進剤。

(3) 難吸収性物質に、式：



で示されるグリチルリチン、及びその医薬上許容される塩を添加してなることを特徴とする経鼻投与剤。

(4) 前記難吸収性物質はペプチドホルモンである特許請求の範囲第3項に記載の経鼻投与剤。

て吸収されにくいことが、その開発上の大きな障害となっている。

そこで、近年インスリン等の吸収を促進させる物質の検討がなされ、その結果、胆汁酸、中鎖脂肪酸、非イオン性或いはイオン性合成界面活性剤、及びサポニン類などの界面活性作用のある物質に吸収促進効果があることが知られるようになった。

本願発明者等は、かかる事情の下で実用的な物質を種々探求したところ、界面活性作用があり、内服剤の他に点眼や軟膏の外用薬として用いられ、更に化粧品や甘味料として食品に添加されている甘草有効成分であるグリチルリチンとその塩が、インスリン、グルカゴンを含む高分子量のペプチドホルモン等について、これらの経粘膜吸収促進に顕著な効果を発揮することを発見し、本発明を完成したものである。

本発明における吸収促進に有用な化合物は式：

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

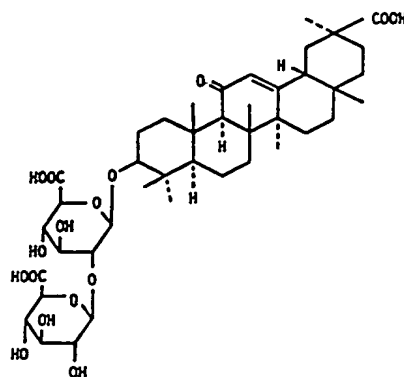
本発明はグリチルリチン、及びその医薬上許容される塩を有効成分とする難吸収性物質の経粘膜吸収促進剤、並びにこれを添加した経鼻投与剤に関する。

〔従来の技術及び問題点〕

従来から使用されている医薬品中、ペプチドホルモン等の難吸収性のもの、例えばインスリンは糖尿病の患者等に対し、注射によってのみ投与されていた。

しかし、難吸収性物質であるインスリン等の注射法は注射時に疼痛があり、また長期間の連続投与により身体の前注射部位の組織肥厚などが生じる欠点があった。

一方、最近、これらの事態を回避すると共に、在宅投与を可能にする製剤として、点鼻剤や坐剤等の製造について研究がされているが、例えばインスリンは約6,000の分子量を有し、その分子量が大きいため鼻粘膜或いは直腸粘膜等からは極め



で示されるグリチルリチン(グリチルリチン酸)及びその医薬上許容される塩である。

ここで塩とは、例えば、グリチルリチン酸アンモニウム、グリチルリチン酸アルカリ塩(一、二ナトリウム、一、二カリウム塩等)などである。

これらの化合物は、顕著な吸収促進作用を有する一方、生体粘膜に対する副作用は極めて微小である。従って、本願化合物によりペプチドホルモンやインターフェロン等の高分子量の難吸収物質の投与において、従来殆んど薬理効果がなかった

経粘膜投与、例えば経鼻投与によっても、従来の注射剤による場合と同様に十分な吸収性が得られる。その結果、注射以外の方法により所定の治療効果が期待できることとなる。特にインスリンに関しては糖尿病の治療に極めて有用な製剤を提供するものとして大きな期待がもたれる。

本願化合物を吸収促進剤として使用する場合、これを適用量の難吸収性物質と共に溶解した水溶液として投与することができ、経粘膜吸収が促進される結果、その剤形は、点鼻剤、噴霧剤等とすることが可能となる。

また本願化合物は、適用量の難吸収性物質に添加して常法により坐剤、軟膏剤として局所派付することもできる。

これらの場合、本願化合物は0.01~10%の範囲の含量で用いることにより、十分な経粘膜吸収促進効果が期待できる。

以下に製剤実施例及び薬理試験例を掲げるが、本発明がこれらの実施例、試験例に限定されるものでないことは勿論である。

〔薬理試験例〕

吸収促進作用

(1)インスリン投与液の調製

ウシインスリンを、

① pH7.4の0.01Mリン酸緩衝液

② グリチルリチン・ジカリウム又はグリチルリチン・アンモニウムを1%含む同緩衝液

に溶解し、夫々100 U/mlずつのインスリン溶液を調製した。

(2)被検動物

ウィスター系ラット(体重250g前後)を1群3~7匹とし、ベントバルビタール麻酔下、背位固定し、気管にカニューレを挿入して呼吸を確保した。また食道にカニューレを挿入して投与液の漏出を防いだ。

(3)血中濃度測定

本実験例においては、インスリンは10U/0.1ml/kg ずつ投与し、大腿静脈に挿入したカニューレから血液を採取して、ヘパリン前処理した血液を遠心分離(3,000 rpm, 10分間)して血漿を得た。イ

〔製剤実施例〕

点鼻剤の製造

グリチルリチン・ジカリウム塩又はグリチルリチン・アンモニウム塩の0.01~10%水溶液に、投与液0.1mlあたりの適用量の単位のウシインスリンを溶解して調整する。

現在のインスリン注射製剤は40U及び100Uの二規格であり、注射剤と同用量を投与する場合、点鼻での投与液量は0.4~1mlとなり、ヒトに対する点鼻剤として充分可能な液量である。

また、必要に応じ製剤上許容される等張化剤、安定剤及び保存剤等を添加する。

噴霧剤の製造

噴霧用の溶液も上記点鼻剤と同様の方法で調整し、容器に空気またはフレオンを充填する。

この場合、容器または圧縮用の装置を手で押圧する等により霧状として投与できる容器を使用する。噴霧量は、1回0.1~0.2mlであり、2~5回の噴霧で治療量のインスリンを充分に投与することができる。

ンスリンは、酵素免疫法(インスリンB-テストワコー、和光純薬製)を用いて測定した。血糖値はムクロターゼ・グルコースオキシダーゼ法(グルコースC-テストワコー、和光純薬製)を用いて測定した。

(4)算出法

また、インスリンの吸収率及び血糖値の減少率は下記式から算出した。

① インスリンの相対吸収率(%)

$$\text{相対吸収率(\%)} = \frac{\text{経鼻} - \text{コントロール}}{\text{静注} - \text{コントロール}} \times \frac{5}{\text{投与量}} \times 100$$

経鼻：インスリン経鼻投与時のインスリンの0~4時間目までの血中濃度時間曲線下面積(h・μU/ml)

コントロール：インスリン非投与時のインスリンの0~4時間目までの血中濃度時間曲線下面積(h・μU/ml)

静注：インスリンの静脈注射時のインスリンの0~4時間目までの血中濃度時間曲線下面積(h・μU/ml)

② 血糖値の減少率(DX)

$$\text{血糖減少率(DX)} = \frac{\text{コントロール-経鼻(又は静注)}}{\text{コントロール}} \times 100$$

経鼻：インスリン経鼻投与時の血糖値の
0～4時間目までの血中濃度時間
曲線下面積(h·mg/dl)

コントロール：インスリン非投与時の血糖値の0
～4時間目までの血中濃度時間曲
線下面積(h·mg/dl)

静注：インスリン静脈注射時の血糖値の
0～4時間目までの血中濃度時間
曲線下面積(h·mg/dl)

(5) 結果

第1図は、インスリン非投与(コントロール)、
インスリン単独投与(単独、10 U/kg)、1%グリチ
ルリチン・ジカリウム(以下、GL·2K)含有イン
スリン溶液投与(10U/kg)後の夫々のインスリンの血
中濃度時間曲線を示している。

インスリン単独投与でも血漿インスリン濃度は
コントロールに比べ投与後15分で有意($p < 0.01$)
に上昇し、最高血中濃度到達時間(t_{max})は1時

表1 インスリンのラット鼻腔内投与後の
インスリンの経鼻吸収率及び血糖
減少率に対するグリチルリチンの効果

	インスリン AUC ₀₋₄ h·μU/ml	血糖 減少率 %	相対 吸収率 %
コントロール	28.7±5.1	—	—
経鼻			
単独	172±14.2	3.9±11.0	2.02
GL·2K	544±59.4	51.7±2.3	7.26
GL·NH ₄	268±54.2	53.1±3.2	3.37
静注	3576±507	81.8±1.0	100
皮下注	1456±260	76.2±4.4	40.2

インスリンの経鼻投与量は10 U/kg、静注及び皮
下注は5 U/kgである。
各値はラット3匹から7匹の平均値±標準誤差で
ある。

間であった。また、投与後4時間目までの血中濃
度時間曲線下面積(AUC₀₋₄)はコントロールの約6
倍となったが、血糖値を減少させるまでには至ら
なかった。

1% GL·2K含有インスリン10 U/kg投与におい
て、インスリンの血中濃度変化は、投与後2時間
目で約190 μU/mlの最高血中濃度が得られた。

第2図は、この時の血糖値の時間推移を示して
いる。コントロールと単独投与時には有意差は認
められなかったが、1% GL·2K添加群では投与後15
分でコントロールに比べ約20%減少した。この血
糖値の減少は投与後4時間後も持続し、その時の
血糖減少率は65%であった。

また、以下の表1は、GL·2K及びグリチルリチ
ン・アンモニウム(以下、GL·NH₄)の経鼻吸収につ
いて静脈注射や皮下注射と比較したものである。

インスリン非投与の場合、インスリンの4時間
目までのAUC₀₋₄は28.7 h·μU/mlであったが、イン
スリン単独投与では172 h·μU/mlとなった。

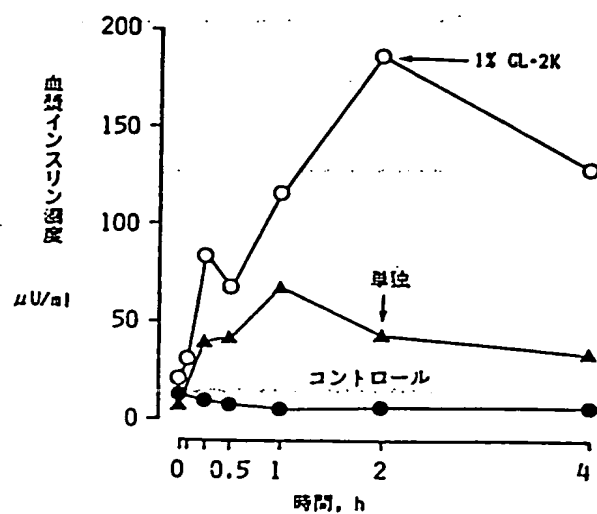
これに対し、1% GL·2K添加群では、インスリン
のAUC₀₋₄は554 h·μU/mlでコントロール値の約19
倍となり、これは静脈注射の吸収率を100%とし
た場合、7.26%に相当し、この時の血糖減少率は
52%であった。また、1% GL·NH₄添加群では、吸
収率は3.37%と低いにもかかわらず、血糖減少率
は53%となった。

本試験例でのインスリンの経鼻投与量をヒトに
換算すると、10倍量になるが、上記の血糖減少作
用から判断すると、これらより低用量の投与でも
十分な効果が期待される。

4. 図面の簡単な説明

第1図は、1% GL·2K含有インスリン溶液(10 U/
kg)のラット鼻腔内投与後の血漿中インスリン濃
度時間曲線を示す図、第2図は、1% GL·2K含有イ
ンスリン溶液(10 U/kg)のラット鼻腔内投与後の
血糖値の変化を示す図である。

第 1 図



第 2 図

